

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000367

International filing date: 17 February 2005 (17.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

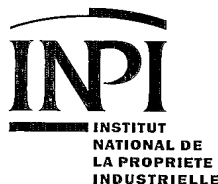
Document details: Country/Office: FR  
Number: 04/01715  
Filing date: 20 February 2004 (20.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 13 May 2005 (13.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 26 AVR. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Planche', enclosed within a large, loopy oval stroke.

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

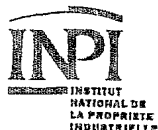


REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

<b>REMISE DES DOSSIERS</b> DATE <b>20 FEV 2004</b> LIEU <b>75 INPI PARIS 34 SP</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0401715</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE <b>20 FEV. 2004</b> PAR L'INPI		<b>Reservé à l'INPI</b> <b>1</b> NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE L'OREAL ANDRAL Christophe - D.I.P.I 25-29 Quai Aulagnier 92600 ASNIERES France	
<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif) OA04087/CB			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N°	Date <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/>	N° <input type="text"/> Date <input type="text"/>
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> Utilisation d'un composé antagoniste d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant les récepteurs beta-adrenergiques, le récepteur AT1, 5-HT2, 5-HT5 et de la galanine, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la rosacée.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation <input type="text"/> N° <input type="text"/> Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Pays ou organisation <input type="text"/> N° <input type="text"/> Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Pays ou organisation <input type="text"/> N° <input type="text"/> Date <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C.	
Prénoms			
Forme juridique		SNC	
N° SIREN		. . . . .	
Code APE-NAF		. . . . .	
Adresse	Rue	635, route des Lucioles Quartier des Clausonnes	
	Code postal et ville	06560	VALBONNE - SOPHIA ANTIPOLIS
Pays		France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)		01.47.56.48.80	
N° de télécopie (facultatif)		01.47.56.73.88	
Adresse électronique (facultatif)			



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE EN DÉPÔT DATE <b>20 FEV 2004</b> LIEU <b>75 INPI PARIS 34 SP</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0401715</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		OA04087/CB	
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom		ANDRAL	
Prénom		Christophe	
Cabinet ou Société		L'ORÉAL	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	25-29 Quai Aulagnier	
	Code postal et ville	92600	ASNIERES Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.47.56.48.80	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.47.56.73.88	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non <b>Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée</b>	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		<b>Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)</b>	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Christophe ANDRAL 20 Février 2004		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b> 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne le domaine du traitement de la rosacée. L'invention vise à fournir de nouvelles compositions pharmaceutiques, plus particulièrement dermatologiques, utiles pour le traitement de la rosacée et comprenant à titre d'agent actif un composé antagoniste d'au moins un récepteur choisi dans le groupe  
5 comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine.

La rosacée est une dermatose inflammatoire commune chronique et progressive liée à une relaxation vasculaire. Elle affecte principalement la partie centrale du visage et se  
10 caractérise par le rougissement du visage ou les bouffées de chaleur, l'érythème facial, les papules, les pustules, et la télangiectasie. Dans les cas graves, particulièrement chez l'homme, le tissu mou du nez peut enfler et produire un gonflement bulbeux appelé rhinophyma.

15 La rosacée survient généralement entre l'âge de 25 et 70 ans, et elle est beaucoup plus commune chez les gens au teint clair. Elle touche plus particulièrement les femmes, bien que cette affection soit généralement plus sévère chez l'homme. La rosacée est chronique et persiste des années avec des périodes d'exacerbation et de rémission.

20 La rosacée a originellement été appelée "acné rosacée" parce que ses papules (légères surélévations de la peau) et ses pustules inflammatoires (croûtes de pus) ressemblent beaucoup à celles de l'acné vulgaire. Contrairement à l'acné vulgaire, dont l'étiologie est fondée à la fois sur une kératinisation anormale, une augmentation  
25 de la production de sébum et une inflammation bactérienne, l'inflammation de la rosacée est de nature vasculaire et mal comprise. Il résulte de cette anomalie vasculaire faciale un œdème permanent du derme qui pourrait accompagner une colonisation accrue par *Demodex folliculorum*, acarien qu'on trouve habituellement dans les follicules du visage.

30 Selon différents travaux, *Demodex folliculorum* aurait un rôle étiologique dans la rosacée (Erbagi et al., 1998, Int J Dermatol, vol.37, pages 421-425; Purcell et al, 1986, J Am Acad Dermatol, vol.15, pages 1159-1162; Sibenge et al., 1992, J Am Acad Dermatol, vol.26, pages 590-593). Il semble que *Demodex folliculorum* cause ou  
35 aggrave des réactions inflammatoires, se traduisant par des papules et des pustules,

en bloquant les follicules pilo-sébacés du visage (Roihu et al., 1998, J Cutan Pathol, vol.25, pages 550-552). Ce parasite déclencherait par ailleurs une réponse immune humorale (Nunzi et al., 1980, Br J Dermatol, vol 103, pages 543-551; Manna et al., 1982, Br J Dermatol, vol 107, pages 203-208).

5

La pathogenèse de la rosacée est mal connue. De nombreux facteurs peuvent être impliqués sans forcément induire cette affection. Ce sont par exemple des facteurs psychologiques, des troubles gastro-intestinaux, des facteurs environnementaux (exposition au soleil, température, humidité) et émotionnels (stress), alimentaires

10 (alcool, épices), hormonaux, vasculaires, voire une infection par *Helicobacter pilori*.

La rosacée évolue en 4 stades, mais le passage par tous les stades n'est pas obligatoire :

- stade 1 des relaxations vasculaires (vers 20 ans). Les patients ont des poussées soudaines de rougeur paroxystique du visage et du cou, avec sensation de chaleur, mais sans signes systémiques. Après les crises, la peau du visage redevient normale. Ces « flushes » sont déclenchés par les changements de température (entraînant parfois une thermophobie), l'absorption de boissons chaudes ou d'alcool.

15

- stade 2 érythémato-télangiectasique (vers 30 ans). Les zones malaires sont diffusément rouges. On y observe des capillaires dilatés constituant la classique couperose. A la différence du stade 1, la rougeur est permanente. Outre les joues, le menton et la partie médiane du front peuvent être touchés.

20

- stade 3 des papulo-pustules (vers 40 ans). Sur un fond d'érythème se développent des papules et des pustules de quelques millimètres de diamètre, sans comédons associés. Cette dermatose peut être très étendue, parfois à la partie glabre du cuir chevelu chez l'homme, mais respecte le pourtour de la bouche et des yeux. Les patients se plaignent d'une peau sensible, avec intolérance subjective à la plupart des topiques et des cosmétiques gras.

25

- stade 4 du rhinophyma (vers 50 ans ou plus tard). Cette phase tardive touche principalement les hommes, contrairement aux autres stades. Le nez est augmenté de volume, diffusément rouge et les orifices folliculaires sont dilatés. La peau s'épaissit progressivement.

30

Les formes mineures de la rosacée peuvent être traitées par des actifs tels que les anti-séborrhéiques et les anti-infectieux, par exemple le peroxyde de benzoyle, l'acide

35

rétiñoïque, le métronidazole. Le métronidazole, ou (methyl- 2 nitro- 5 imidazolyl)- 2 ethanol, est connu dans l'art antérieur pour ses propriétés antibactérienne, antiparasitaire et antiprotozoaire. Il exerce une toxicité sélective vis à vis des microorganismes anaérobies ainsi que des cellules hypoxiques. Au niveau de ces  
5 dernières, le métronidazole est réduit en dérivés capables d'altérer la structure ADN de ces cellules.

Quant aux formes les plus diffuses de l'affection, elles répondent bien à une antibiothérapie générale par les cyclines. Cependant, ces traitements présentent des  
10 effets secondaires désagréables pour le patient tels des phénomènes d'irritation ou d'intolérance.

De plus, en raison de l'aspect multi-factoriel de la rosacée, il existe de très nombreuses thérapies contre cette affection, mais on est encore à la recherche d'un traitement  
15 efficace et sans risque pour le patient.

Les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence l'utilité des composés antagonistes des récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-  
20 HT5 et le récepteur de la galanine dans le traitement la rosacée.

Les récepteurs bêta-adrenergiques sont impliqués dans la régulation de diverses fonctions physiologiques, telles que l'activité métabolique, l'activité cardiaque, la respiration, l'activité du système nerveux central, la pression sanguine et le tonus  
25 vasculaire.

Les récepteurs 5-HT2, les récepteurs 5-HT5 appartiennent à la famille des récepteurs de la sérotonine (5-HT). L'ensemble des récepteurs de la 5-HT sont couplés aux protéines G, sauf la 5-HT3 qui est un canal ionique. L'activation des récepteurs 5-HT2  
30 stimule l'activité de la phospholipase C. Le système de transduction des récepteurs 5-HT5 est associé positivement à l'adenylate cyclase.

Le récepteur AT1 est impliqué dans la régulation de la vasoconstriction par l'angiotensine II. Chez l'homme, l'angiotensine II augmente le tonus des artères  
35 subcutanées.

La galanine est un peptide de 29 acides aminés présent dans le système nerveux central. Selon certains travaux, la galanine aurait un rôle dans la modulation de la réaction vasculaire cutanée et dans l'inflammation (Pincelli, 1990, Br J Dermatol, 5 vol.122, pages 745-750).

Les travaux de la Demanderesse ont permis de mettre en évidence l'implication des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, du récepteur AT1, du récepteur 5-HT2, du récepteur 5-HT5, et du récepteur de la galanine dans le traitement de la 10 rosacée. Cette activité a été démontrée par l'utilisation du métronidazole qui a pour conséquence une interaction avec les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine. De façon plus particulière, il a été constaté que l'utilisation du métronidazole inhibe la fixation 15 des ligands naturels sur ces récepteurs.

Comme indiqué précédemment, l'invention vise à offrir une nouvelle méthode de traitement la rosacée consistant à administrer à un sujet atteint de rosacée une 20 quantité efficace d'un composé antagoniste d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine.

En conséquence l'invention se rapporte plus particulièrement à l'utilisation d'un composé antagoniste d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant les 25 récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la rosacée.

L'invention se rapporte également à l'utilisation d'un composé antagoniste de deux récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le 30 récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine, pour la préparation d'une composition pharmaceutique définie telle que précédemment.

L'invention se rapporte également à l'utilisation d'un composé antagoniste de trois 35 récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le

récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine pour la préparation d'une composition pharmaceutique définie telle que précédemment.

- 5 L'invention se rapporte également à l'utilisation d'un composé antagoniste de quatre récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine pour la préparation d'une composition pharmaceutique définie telle que précédemment.

10

L'invention se rapporte également à l'utilisation d'un composé antagoniste de cinq récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine pour la préparation d'une composition pharmaceutique définie telle que

15

Par composé antagoniste, on entend selon la présente invention, toute molécule qui inhibe la fixation d'au moins un agoniste ou un ligand naturel sur son récepteur.

- 20 A titre d'exemples non limitatifs de composés antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, on peut citer le métropobol, l'esmolol, l'acebutolol, le timolol, le pindolol et le labetolol.

- 25 A titre d'exemples non limitatifs de composés antagonistes du récepteur AT1, on peut citer le candesartan, le cilixil, le losartan, l'irbesartan, le telmisartan, le valsartan et l'éprosartan.

A titre d'exemples non limitatifs de composés antagonistes des récepteurs 5-HT2 et 5-HT5, on peut citer le kétansérine, la trazodone, la risperidone.

30

Plus particulièrement, la composition objet de la présente invention est une composition dermatologique, pour administration topique sur la peau.

- 35 Par traitement de la rosacée, on entend selon la présente invention, le traitement et/ou la prévention de la rosacée, à l'un ou plusieurs des stades décrits précédemment.

Suivant un premier mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.

- 5      Suivant un deuxième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.

Suivant un troisième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.

10

Suivant un quatrième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

15

Selon un mode préférentiel de mise en œuvre, la composition contient 0,0001 à 20% en poids, de préférence de 0,1 à 2%, et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% d'un antagoniste tel que défini précédemment.

20

Bien entendu la présente invention concerne, outre l'utilisation d'un antagoniste tel que défini précédemment, l'utilisation de dérivés de celui-ci. On entend par dérivés des composés qui se distinguent de l'antagoniste tel que défini précédemment par substitution, addition ou suppression d'un ou plusieurs groupements chimiques.

25

Avantageusement, les compositions de l'invention comprennent outre l'antagoniste tel que défini précédemment au moins un autre agent thérapeutique susceptible d'augmenter l'efficacité du traitement. A titre d'exemples non limitatifs de tels agents, on peut citer des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunosuppresseurs ou antiprolifératifs.

30

Selon un mode particulier de mise en œuvre de l'invention, le composé antagoniste n'est pas le métronidazole. Selon un autre mode particulier de mise en œuvre de l'invention, la composition de la présente invention contient en outre du métronidazole.

35

L'invention se rapporte également à un procédé d'identification d'un composé antagoniste d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine :

- 5 a) Mise en contact du ligand spécifique radiomarqué avec la protéine humaine recombinante de chaque récepteur dans un échantillon ;
- b) Mise en contact du ligand spécifique radiomarqué et du ligand spécifique non radiomarqué en excès avec la protéine humaine recombinante de chaque récepteur dans un autre échantillon ;
- 10 c) Ajout du composé à tester dans les deux échantillons ;
- d) Mesure de la radioactivité par comptage de la scintillation dans les deux échantillons ;
- e) Calcul de la différence de la radioactivité mesurée dans les deux échantillons ;
- f) Sélection desdits composés pour lesquels une diminution de la radioactivité est
- 15 obtenue à l'étape e) par rapport à la valeur contrôle obtenue avec les récepteurs non mis en contact avec le composé à tester.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre en outre tout additif usuellement utilisé dans le domaine pharmaceutique, dermatologique, compatible avec

20 l'antagoniste tel que défini précédemment. On peut citer notamment des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, par exemple la DL-alpha-tocophérol, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des

25 sphingolipides, des composés autobronzants tels que la DHA, des agents apaisants et protecteurs de la peau tels que l'allantoïne, des agents propénétrants, des gélifiants.

Bien entendu l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle, que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement

30 pas, altérées.

Ces additifs peuvent être présents dans la composition à raison de 0 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

On peut citer comme exemples d'agents séquestrants, l'acide éthylènediamine tétracétique (EDTA), ainsi que ses dérivés ou ses sels, la dihydroxyethylglycine, l'acide citrique, l'acide tartrique, ou leurs mélanges.

- 5 On peut citer comme exemples de conservateurs le chlorure de benzalkonium, le phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, la diazolidinylurée, les parabens, ou leurs mélanges.

On peut citer comme exemples d'agents humectants, la glycérine et le sorbitol.

10

Les compositions de l'invention peuvent contenir un ou plusieurs agents propénétrants dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 20 % et plus préférentiellement allant de 0,6 à 3 % en poids par rapport au poids total de la composition. Parmi les agents propénétrants, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés tels que le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol dipélargonate, le lauroglycol, l'éthoxydiglycol.

15

Avantageusement, les compositions selon l'invention peuvent contenir également un ou plusieurs agents tensioactifs dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 10 % et plus préférentiellement allant de 0,1 à 2 %.

20

Les compositions de la présente invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion, de gels aqueux, anhydres ou lipophiles, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-liquide ou solide du type crème, gel ou pommade ou encore de micro émulsions, de micro capsules, de micro particules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

25

30

De préférence les crèmes peuvent être formulées à partir d'un mélange d'huile minérale, ou d'un mélange de cire d'abeille et d'eau qui s'émulsifie instantanément, dans lequel on additionne le composé antagoniste tel que défini précédemment, dissout dans une petite quantité d'huile telle que l'huile d'amande.

Les pommades peuvent être formulées en mélangeant une solution dudit antagoniste dans une huile telle que l'huile d'amande dans de la paraffine chauffée, puis en laissant refroidir le mélange.

- 5 A titre d'exemples de compositions selon l'invention, on peut citer celles comprenant une phase active contenant (exprimé en pourcentage en poids) :
- 0 à 90 %, préférentiellement 5 à 25 %, notamment 10 à 20 %, d'eau ;
  - 0 à 10 %, préférentiellement 0 à 2 %, notamment 0 à 0,5 %, de tensioactif ;
  - 0 à 20 %, préférentiellement 0 à 10 %, notamment 2 à 5 %, de propénétrans ;
  - 10 - 0,0001 à 20 %, préférentiellement 0,1 à 2 %, dudit antagoniste ;
- et une phase aqueuse comprenant un gélifiant, et de l'eau.

La phase aqueuse d'une composition selon l'invention se présentant sous la forme d'une émulsion peut comprendre de l'eau, une eau florale telle que l'eau de bleuet, ou  
15 une eau thermale ou minérale naturelle, par exemple choisie parmi l'eau de Vittel, les eaux du bassin de Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la Roche Posay, l'eau de la Bourboule, l'eau d'Enghien-les-Bains, l'eau de Saint Gervais-les-Bains, l'eau de Nériss-les-Bains, l'eau d'Allevard-les-Bains, l'eau de Digne, l'eau de Maizières, l'eau de Neyrac-les-Bains, l'eau de Lons-le-Saunier, les Eaux Bonnes, l'eau de Rochefort, l'eau  
20 de Saint Christau, l'eau des Fumades et l'eau de Tercis-les-bains, l'eau d'Avène ou l'eau d'Aix les Bains.

Ladite phase aqueuse peut être présente à une teneur comprise entre 10 et 90 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 20 et 80 % en poids.

25 A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer les gélifiants de la famille des polyacrylamides tels que le mélange Sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère / isohexadécane / polysorbate 80 vendu sous le nom Simulgel 600 par la société Seppic, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par  
30 exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305 par la société Seppic, la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/décyl/SMDI copolymère vendu sous le nom de Aculyn 44 (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un polyéthylène glycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylique et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate)  
35 (SMDI), à 35% en poids dans un mélange de propylène glycol (39%) et d'eau (26%)), la

famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges.

Les gélifiants préférés sont issus de la famille des polyacrylamides tel que le Simulgel 600 ou le Sepigel 305 ou leurs mélanges.

- 5 Le gélifiant tel que décrit ci-dessus peut être utilisé aux concentrations préférentielles allant de 0,1 à 15 % et, plus préférentiellement, allant de 0,5 à 5 %.

Les gels peuvent être préparés de préférence en dispersant ou en dissolvant le métronidazole dans un rapport approprié, dans un gel de type carbomère, poloxamère ou cellulosique.

10

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront des exemples ci-après concernant l'activité du métronidazole comme antagoniste des récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénrgiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT<sub>2</sub>, le récepteur 5-HT<sub>5</sub>, et le récepteur de la galanine.

15

**Exemple 1 – Mesure de la liaison aux récepteurs bêta-1 et bêta-2 adrénrgiques, AT1, 5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> et galanine**

20 1) Protocole :

Le test de liaison aux récepteurs bêta-1 et bêta-2 adrénrgiques a été réalisé suivant la méthode décrite par Smith et Teiler 1999, Cardiovasc Drug Ther, vol.13, pages 123-126.

25 Le test de liaison au récepteur AT1 a été réalisé suivant la méthode décrite par Bergsma et al, 1992, Biochem Biophys Res Comm, vol.183, pages 989-995.

Le test de liaison au récepteur 5-HT<sub>5A</sub> a été réalisé suivant la méthode décrite par Ress et al, 1994, FEBS Lett, vol.355, pages 242-246.

Le test de liaison au récepteur 5-HT<sub>2A</sub> a été réalisé suivant la méthode décrite par Bonhauss et al, 1995, Brit J Pharmacol, vol.1155, pages 622-628.

30 Le test de liaison au récepteur de la galanine a été réalisé suivant la méthode décrite par Sullivan et al, 1997, Biochem Biophys Res Comm, vol.233, pages 823-828.

2) Conditions expérimentales :

35 La liaison de métronidazole sur chaque récepteur a été déterminée par des expériences de compétition. Le récepteur, protéine humaine recombinante, a été

incubé selon des temps indiqués dans le tableau 1 ci-dessous, avec une simple concentration de ligand spécifique marqué, en présence du métronidazole à 10  $\mu\text{M}$ . La radioactivité liée a été mesurée par comptage de la scintillation.

Tableau 1

Récepteur	Ligand spécifique radio marqué	Ligand non spécifique	Conditions d'incubation
bêta <sub>1</sub> adrénergique	[ <sup>3</sup> H]CGP 12177 (0,15 nM)	Aprenolol (50 $\mu\text{M}$ )	60 min / 22°C
Bêta <sub>2</sub> adrénergique	[ <sup>3</sup> H]CGP 12177 (0,15 nM)	Aprenolol (50 $\mu\text{M}$ )	60 min / 22°C
AT1	[ <sup>125</sup> I][Sar <sup>1</sup> Ile <sup>8</sup> ] All (0,05 nM)	Angiotensine II (10 $\mu\text{M}$ )	60 min / 22°C
5-HT <sub>2A</sub>	[ <sup>3</sup> H]ketanserin (0,5 nM)	Ketanserin (1 $\mu\text{M}$ )	15 min / 37°C
5-HT <sub>5A</sub>	[ <sup>3</sup> H]LSD (1 nM)	Sérotonine (100 $\mu\text{M}$ )	30 min / 37°C
Galanine 1	[ <sup>125</sup> I]galanine (0,03 nM)	Galanine (1 $\mu\text{M}$ )	60 min / 22°C

5

### 3) Analyse et expression des résultats :

La liaison spécifique du ligand au récepteur est définie comme la différence entre la liaison totale et la liaison non spécifique déterminée en présence d'un excès de ligand non marqué.

- 10 Les résultats sont rapportés dans le tableau 2 ci-dessous, exprimés en pourcentage de liaison spécifique contrôle et en pourcentage d'inhibition de la liaison spécifique contrôle obtenue en présence du métronidazole.

Tableau 2

Récepteur	Métronidazole ( $\mu\text{M}$ )	% de liaison spécifique contrôle (+/-SD)
Bêta <sub>1</sub> adrénergique	10	85,1 +/- 1,9
Bêta <sub>2</sub> adrénergique	10	85,9 +/- 4,3
AT1	10	79,7 +/- 2,0
5-HT <sub>2A</sub>	10	81,6 +/- 0,8
5-HT <sub>5A</sub>	10	83,2 +/- 3,1

Galanine 1	10	81,1 +/- 3,4
------------	----	--------------

Le métronidazole inhibe donc la liaison aux récepteurs bêta-adrénergiques, au récepteur AT1, au récepteur 5-HT2, au récepteur 5-HT5, et au récepteur de la galanine.

## REVENDEICATIONS

- 1) Utilisation d'un composé antagoniste d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine, à l'exception du metronidazole, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter la rosacée.
- 2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé est un antagoniste de deux récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine.
- 3) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé est un antagoniste de trois récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine.
- 4) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé est un antagoniste de quatre récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine.
- 5) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé est un antagoniste de cinq récepteurs choisis dans le groupe comprenant les récepteurs bêta-adrénergiques, le récepteur AT1, le récepteur 5-HT2, le récepteur 5-HT5, et le récepteur de la galanine.
- 6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que ledit composé est au moins un antagoniste des récepteurs bêta-adrénergiques et en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant le métropobol, l'esmolol, l'acebutolol, le timolol, le pindolol et le labetolol.
- 7) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que ledit composé est au moins un antagoniste du récepteur AT1 et en ce qu'il est choisi

dans le groupe comprenant le candesartan, le cilexil, le losartan, l'irbesartan, le telmisartan, le valsartan et l'éprosartan.

5 8) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que ledit composé est au moins un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>5</sub> et en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant d'un composé choisi dans le groupe comprenant le kétanserin, la trazodone, la riperidone.

10 9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que ladite composition pharmaceutique est une composition dermatologique pour application topique.

15 10) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement d'au moins un stade de la rosacée.

11) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.

20 12) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.

13) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.

25 14) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

30 15) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, caractérisée en ce que ladite composition contient de 0,0001 à 20% en poids, de préférence de 0,1 à 2%, et plus préférentiellement de l'ordre de 0,75 à 1% en poids dudit antagoniste.

35 16) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre un autre agent actif choisi dans le groupe des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des

rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhéiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunosuppresseurs ou antiprolifératifs.

- 5 17) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisée en ce que la composition contient un additif choisi dans le groupe des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des
- 10 vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants, des agents apaisants et protecteurs de la peau, des agents propénétrants, des gélifiants ou un mélange de ceux-ci.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		OA04087/BN/CB	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0401715	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation d'un composé antagoniste d'au moins un récepteur choisi dans le groupe comprenant les récepteurs beta-adrenergiques, le récepteur AT1, 5-HT2, 5-HT5 et de la galanine, pour la préparation d			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C. 635, route des Lucioles Quartier des Clausonnes 06560 VALBONNE SOPHIA ANTIPOLIS France			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		DOLFI	
Prénoms		Fabrizio	
Adresse	Rue	11 - 1 les hauts de veyriere	
	Code postal et ville	06560	VALBONNE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		SAFONOVA	
Prénoms		Irina	
Adresse	Rue	44, boulevard Henri Sappia	
	Code postal et ville	06100	NICE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) 12 Mars 2004 Christophe ANDRAL			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



